

PCT

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

RECEIVED  
04 DEC 2003

WIPO PCT

|   |   |                         |  |
|---|---|-------------------------|--|
| 出願人又は代理人<br>の書類記号 Y0304-PCT   | 今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/<br>IPEA/416）を参照すること。 |                         |  |
| 国際出願番号<br>PCT/JPO3/00546  | 国際出願日<br>(日.月.年) 22.01.03                             | 優先日<br>(日.月.年) 23.01.02 |  |
| 国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C12N15/12, C12N15/62, C12N15/81, C07K14/705,<br>C07K16/18, C12N1/19, C12N1/21, A61P3/10, C12Q1/66 |   |                         |  |
| 出願人 (氏名又は名称)<br>山之内製薬株式会社   |   |                         |  |

|   |
|---|
| 1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。   |
| 2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>4</u> ページからなる。<br><br><input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。<br>(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)<br>この附属書類は、全部で <u>                    </u> ページである。   |
| 3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。<br><br>I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎<br>II <input type="checkbox"/> 優先権<br>III <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成<br>IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如<br>V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明<br>VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献<br>VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備<br>VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見 |

|  |                                  |    |      |
|--|----------------------------------|----|------|
| 国際予備審査の請求書を受理した日<br>09.06.03                                     | 国際予備審査報告を作成した日<br>31.10.03       |    |      |
| 名称及びあて先<br>日本国特許庁 (IPEA/JP)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br><br>鈴木 恵理子 印 | 4B | 3037 |
| 電話番号 03-3581-1101 内線 3488  |                                  |    |      |

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☒ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☒ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

## III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に關して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 19

理由：

☐ この国際出願又は請求の範囲は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

☒ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 19 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

前記請求の範囲に記載の「スクリーニングにより得られた物質」について、明細書の第29頁第2～9行目の記載を参酌しても、具体的にはどのような化合物が包含され、どのような化合物が包含されないのかが全く不明であるから、前記請求の範囲の記載は著しく不明確であり、有意義な見解を示すことができない。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 19 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条（PCT35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

|                |       |      |   |
|----------------|-------|------|---|
| 新規性 (N)        | 請求の範囲 | 1-18 | 有 |
|                | 請求の範囲 |      | 無 |
| 進歩性 (IS)       | 請求の範囲 | 1-18 | 有 |
|                | 請求の範囲 |      | 無 |
| 産業上の利用可能性 (IA) | 請求の範囲 | 1-18 | 有 |
|                | 請求の範囲 |      | 無 |

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

- 文献1 : EP 193256 A (武田薬品工業株式会社) 1986.09.03  
文献2 : JP 2001-340080 A (岡芳知) 2001.12.11 (ファミリーなし)  
文献3 : WO 99/12534 A1 (小野薬品工業株式会社) 1999.03.08  
文献4 : TREUTER E. et al. A regulatory role for RIP140 in Nuclear receptor activation., Molecular Endocrinology 1998, Vol.12, No.6, p.864-881  
文献5 : EP 1057896 A1 (田辺製薬株式会社) 2000.12.06  
文献6 : EP 930299 A1 (日本たばこ産業株式会社) 1999.07.21  
文献7 : WO 97/31907 A1 (GLAXO GROUP LTD) 1997.09.04

文献1には、糖尿病の治療剤としてチアゾリジン誘導体を作製したことが記載されている。

文献2には、浮腫惹起作用を有しないインスリン抵抗性改善薬をスクリーニングする方法が記載されている。また、チアゾリジン誘導体は浮腫惹起作用という副作用を有し、患者において血管内皮増殖因子の血中濃度を高めることが記載されている。

文献3には、チアゾリジン誘導体は、インスリン非依存型糖尿病に対する治療薬すなわち血糖降下剤として知られており、インスリン抵抗性改善薬として有望である旨記載されている。また、チアゾリジン誘導体の細胞内標的蛋白質の一つがPPAR $\gamma$ 受容体であり、PPAR $\gamma$ の転写活性を増大させること、及び、チアゾリジン誘導体は体脂肪を増生させ、体重増加や肥満を惹起するとの報告がなされている旨記載されている。

引用文献4には、リガンド依存的にPPAR $\gamma$ とRIP140との相互作用が変化することを酵母ツーハイブリッドシステムを用いて証明したことが記載されている。

引用文献5には、酵母のツーハイブリッドシステムを用いて、PPARと転写共役因子とのリガンド依存的な相互作用を測定し、新たなPPAR作用薬をスクリーニングする方法が記載されている。

引用文献6及び7には、PPAR $\gamma$ に対するアゴニスト活性を有する化合物および血糖硬化作用のある化合物が記載されている。そして、それらは本願明細書第31頁に「主作用リガンド及び副作用リガンド」として記載された化合物と同一のものである。

しかしながら、引用文献1～6いずれにも、リガンド依存的にPPAR $\gamma$ と相互作用する蛋白質をスクリーニングすることについては記載されておらず、そのような蛋白質を他に探すような示唆もなされていない。

よって、本願請求の範囲1～18については、新規性、進歩性および産業上の利用可能性を有する。

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)



|   |   |  |
|---|---|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>Y0304-PCT  | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |  |
| International application No.<br>PCT/JP2003/000546  | International filing date (day/month/year)<br>22 January 2003 (22.01.2003)  | Priority date (day/month/year)<br>23 January 2002 (23.01.2002) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C12N 15/12, 15/62, 15/81, C07K 14/705, 16/18, C12N 1/19, 1/21, A61P 3/10, C12Q 1/66 |   |  |
| Applicant<br>YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.  |   |  |

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.  
☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).  
These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the report
  - II ☐ Priority
  - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
  - IV ☐ Lack of unity of invention
  - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
  - VI ☐ Certain documents cited
  - VII ☐ Certain defects in the international application
  - VIII ☐ Certain observations on the international application

|   |   |
|---|---|
| Date of submission of the demand<br>09 June 2003 (09.06.2003) | Date of completion of this report<br>31 October 2003 (31.10.2003) |
| Name and mailing address of the IPEA/JP                       | Authorized officer  |
| Facsimile No.   | Telephone No.   |

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/000546

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☒ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/00546

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claim No. 19

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claim No. 19  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

In looking at page 29, lines 2 to 9 of the Specification, it is entirely unclear which compounds are specifically included and which are excluded with respect to the "substance obtained by screening" in the description of the above claim. Therefore, the description of the above claim is exceedingly vague and no meaningful opinion can be rendered concerning this claim.

- ☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claim No. 19

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/00546

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

|                               |        |      |     |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims | 1-18 | YES |
|                               | Claims |      | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims | 1-18 | YES |
|                               | Claims |      | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-18 | YES |
|                               | Claims |      | NO  |

### 2. Citations and explanations

- Document 1: EP 193256 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.) September 3, 1986  
 Document 2: JP 2001-340080 A (Yoshitomo OKA) December 11, 2001 (Family: none)  
 Document 3: WO 99/12534 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) March 8, 1999  
 Document 4: TREUTER E. et al. A regulatory role for RIP140 in Nuclear receptor activation., Molecular endocrinology, 1998, Vol. 12, No. 6, p. 864-881  
 Document 5: EP 1057896 A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.) December 6, 2000  
 Document 6: EP 930299 A1 (Japan Tobacco Inc.) July 21, 1999  
 Document 7: WO 97/31907 A1 (GLAXO GROUP LTD) September 4, 1997

Document 1 describes the production of thiazolidine derivatives as medicines to treat diabetes mellitus.

Document 2 describes a screening method for medicines to treat insulin resistance that do not cause edema. In addition, it states that thiazolidine derivatives have the adverse reaction of causing edema, and that they increase the concentration of vascular endothelial growth factor in the blood of patients.

Document 3 states that thiazolidine derivatives are known as medicines to treat non-insulin dependent diabetes, i.e., as hypoglycemic agents, and that they show as medicines for the treatment of insulin resistance. It also states that one of the intracellular target proteins of thiazolidine derivatives is the PPAR $\gamma$  receptor, and it has been reported that thiazolidine derivatives increase the transcription activity of the PPAR $\gamma$  receptor, and that they increase the amount of body fat, and cause weight gain and obesity.

Document 4 states that it demonstrates that the ligand-dependent interaction between PPAR $\gamma$  and RIP 140 changes in a yeast two hybrid system.

Document 5 describes a method for screening for novel drugs that act on PPAR by measuring the ligand-dependent interaction between PPAR and transcription cofactors using a yeast two hybrid system.

Documents 6 and 7 describe compounds that are PPAR $\gamma$  agonists and compounds that are hypoglycemic agents. In addition, they are identical to the compounds described on page 31 of the Specification of this application as "primary ligands and secondary ligands."

However, documents 1-6 do not describe the screening for proteins that interact ligand-dependently with PPAR $\gamma$ , and no suggestions can be found elsewhere to search for such proteins.

As a result, the inventions of claims 1-18 are novel, involve an inventive step, and have industrial applicability.